

Профілактика інвазивних грибкових захворювань у дітей з онкогематологічною патологією

Діти зі злоякісними гематологічними захворюваннями, а також ті, котрі перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), належать до групи високого ризику інфікування широким спектром збудників через їх імунокомпрометований статус. Зокрема, тяжка нейтропенія чи ураження Т-клітин крові є предикторами активації умовно-патогенної флори та розвитку інвазивних грибкових захворювань (ІГЗ). Останніми десятиліттями основними збудниками ІГЗ були дріжджові гриби, такі як *Candida spp.*, а також *Aspergillus spp.* та представники родини *Mucorales* (Zaoutis et al., 2005; Steinbach et al., 2012; Wattier et al., 2015; Papa et al., 2017). ІГЗ пов'язані з високим рівнем захворюваності та смертності. Разом зі значним прогресом у лікуванні раку, підтримувальній терапії дітей після хіміотерапії чи ТГСК істотно збільшилася кількість пацієнтів, які мають високий ризик розвитку ІГЗ (Hale et al., 2010).

Збудники ІГЗ мають здатність до гематогенної дисемінації та формування віддалених вогнищ інфекції. Пацієнтів із тяжким імунодефіцитом і дисемінованим ІГЗ лікувати вкрай складно. Тому своєчасне виявлення та лікування ІГЗ мають велике значення для зниження захворюваності та покращення виживаності таких пацієнтів.

Епідеміологія ІГЗ

Незважаючи на низьку частоту виявлення ІГЗ у хворих на гострий лімфобластний лейкоз (ГЛЛ), грибкові збудники мають неабияке значення у смертності дітей, пов'язаній з інфекцією: за деякими даними вона сягає 20% (O'Connor et al., 2014). Частота ІГЗ у пацієнтів з гострим мієлоїдним лейкозом (ГМЛ) є вищою і становить приблизно 12-20% (Sung et al., 2007a; Johnston et al., 2013), а частка ІГЗ у структурі смертності, пов'язаної з інфекцією, сягає 60% (Sung et al., 2007a).

У більшості досліджень щодо алогенної ТГСК виявлено, що частота ІГЗ у таких хворих коливається в межах 12-16% (Novi et al., 2000; Dvorak et al., 2005; Hol et al., 2014; Simms-Waldrip et al., 2015; Gomez et al., 2018). Більшість випадків ІГЗ (42-54%) фіксують протягом перших 30 днів після ТГСК. Інші епізоди ІГЗ виявляють через >100 днів після ТГСК, коли у пацієнта розвивається хвороба трансплантату проти хазяїна з дисфункцією Т-клітин (Novi et al., 2000; Castagnola et al., 2006; Cesaro et al., 2017; Hazar et al., 2019).

Клінічні прояви ІГЗ

ІГЗ слід запідозрити у будь-якої імунокомпрометованої дитини з тривалою лихоманкою (Musial et al., 1988; Mog et al., 2011). Для пацієнтів з ІГЗ характерна персистуюча лихоманка, незважаючи на застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії. Клінічна картина ІГЗ є поліморфною та залежить як від особливостей організму, так і від способу інфікування (рис.).

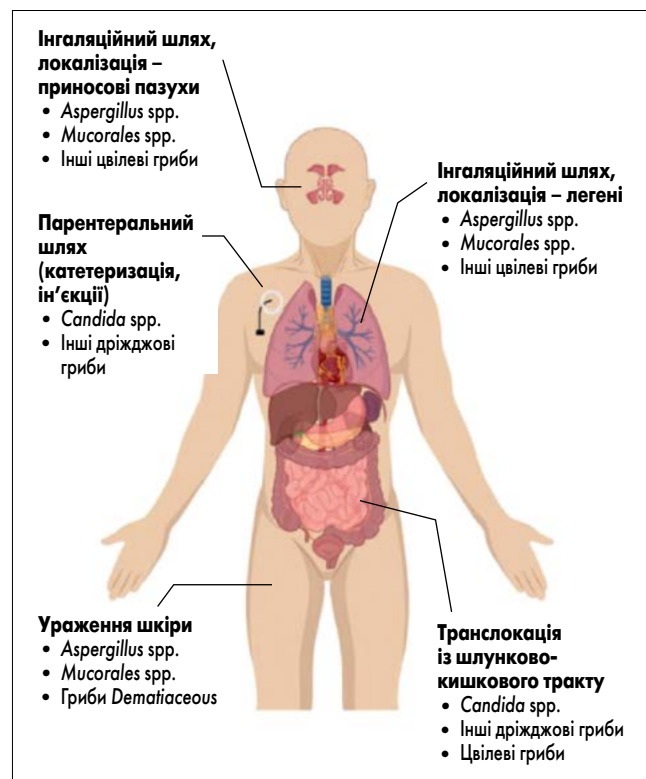


Рис. Шляхи інфікування найпоширенішими збудниками ІГЗ

Інвазивний кандидоз

Інвазивний кандидоз слід розглядати як можливий діагноз у всіх імунокомпрометованих дітей

з лихоманкою чи підозрою на наявність сепсису (King et al., 2017). Як правило, під інвазивним кандидозом розуміють три патологічних стани: кандидемія, фунгемія з дисемінацією та гепатолієнальний кандидоз. Найчастіше інвазивний кандидоз виявляють шляхом посіву крові (Steinbach et al., 2012). У хворих із нейтропенією гриби потрапляють у кровоносне русло через дисфункцію слизового бар'єра шлунково-кишкового тракту (ШКТ; Nucci, Anaissie, 2001). Також можливе інфікування через центральний венозний катетер. На відміну від цвілевих грибів, для *Candida spp.* не характерний інгаляційний шлях зараження з ураженням дихальних шляхів. Проте можлива колонізація верхніх дихальних шляхів *Candida spp.*, тому їх часто виявляють у мокротинні та у нижніх дихальних шляхах. При дисемінації грибкової інфекції можливе ураження будь-якого органу (головного мозку, очей, легень, печінки, селезінки, нирок). При поширенні *Candida spp.* можливий розвиток менінгіту, менінгоенцефаліту, формування абсцесів у головному мозку. Ураження центральної нервової системи може проявлятися головним болем, психічними розладами, судомами (McCarthy et al., 2017). Кандидоз очей супроводжується розвитком хориоретиніту або ендoftальміту, що може призвести до втрати зору (Fiergo et al., 2013). Згідно з останніми рекомендаціями Інституту інфекційних захворювань США (IDSA), усім пацієнтам з кандидемією слід проводити обстеження очей. Імунокомпрометовані хворі мають вищий ризик дисемінації грибкової інфекції, тому вони мають проходити обстеження на наявність віддалених вогнищ інфекції. Пацієнти з дисемінованим кандидозом потребують більш тривалого лікування, ніж з кандидемією (Parras et al., 2016). Гепатолієнальний кандидоз (хронічний дисемінований кандидоз) характеризується вогнищевим ураженням печінки та селезінки, проявляється тривалою лихоманкою навіть після нормалізації рівня нейтрофілів крові (Rammaert et al., 2012). Часто у культурі крові таких пацієнтів не виявляють жодних патологічних змін та інших проявів гострого захворювання, а діагноз встановлюють на основі висновку рентгенографічного дослідження.

Інвазивний аспергілез

Найпоширенішим шляхом зараження аспергілами є інгаляційний, відповідно, основна локалізація грибкової інфекції – дихальні шляхи (Musial et al., 1988). При інвазивному аспергілезі (ІА) можуть уражатися як верхні, так і нижні дихальні шляхи. Ураження легень може супроводжуватися такими неспецифічними симптомами, як кашель, задишка, біль у грудях, або ж мати безсимптомний перебіг. В останньому випадку захворювання може бути виявлено випадково при використанні візуалізаційних методів (Burgos et al., 2008; King et al., 2017). Риносинусит при ІА може проявлятися болем у ділянці обличчя, онімніям, набряком, болем очей (нагадує періорбітальний целюліт).

Ще однією поширеною локалізацією первинної інфекції при ІА є шкіра. Часто в анамнезі таких пацієнтів виявляють травму чи наявність оклюзійної пов'язки на місці інфікування (Smith et al., 2018). Зазвичай шкірний аспергілез проявляється поодинокими геморагічними або некротичними виразками, хоча можливі й інші клінічні ознаки інфекції. Особливістю *Aspergillus spp.* є ангіоінвазія, яка згодом призводить до дисемінації патологічного процесу. У дітей з порушенням імунітету можливе поширення інфекції у головний мозок і розвиток абсцесів, менінгоенцефаліту, васкуліту. При дисемінованому ІА можуть уражатися очі, ШКТ, клапани серця, печінка, нирки та кістки. Дифузне ураження шкіри також може свідчити про дисемінацію інфекції (Muller et al., 2002).

Мукормікоз

Клінічна картина мукормікозу дуже схожа до такої аспергілезу, тому на практиці їх рідко розрізняють (Groll et al., 2014). Найчастіше захворювання проявляється ураженням легень, розвитком риносинуситу, хоча зустрічаються і шкірні прояви. Мукормікоз ШКТ проявляється збільшенням розмірів органів черевної порожнини. При дисемінованому процесі клінічна картина варіює залежно від залучених органів.

Діти, які належать до групи ризику ІГЗ

Діти, які отримують протипухлинне лікування або перенесли ТГСК, належать до групи високого ризику розвитку ІГЗ. Підвищена чутливість до грибкової інфекції зумовлена порушенням природних захисних бар'єрів, розладом клітинного імунітету внаслідок глибокої та стійкої нейтропенії (табл. 1) [29, 30]. Дітям, які мають ризик розвитку ІГЗ >10% (табл. 2), рекомендована профілактика ІГЗ [29, 31, 32]. При виборі стратегії профілактики враховують такі фактори: локальна епідеміологія, наявність супутнього захворювання чи проведення специфічного лікування. З появою нових методів лікування раку, таких як застосування інгібіторів тирозинкінази, імунотерапія, кількість пацієнтів з підвищеним ризиком розвитку ІГЗ збільшилася [34].

Таблиця 1. Фактори ризику ІГЗ

Група	Фактор
Клінічні	<ul style="list-style-type: none"> Тяжка персистуюча нейтропенія Лімфопенія Порушення слизового бар'єра Наявність центрального венозного катетера Попередня колонізація грибами ХТПХ після ТГСК Цитомегаловірусна інфекція після ТГСК
Фармакологічні	<ul style="list-style-type: none"> Високі дози глюкокортикостероїдів Інгібітори фактора некрозу пухлини Алемтузумаб Нуклеозидні аналоги CAR Т-клітинна терапія

Таблиця 2. Стратифікація ризику ІГЗ

Рівень ризику	Захворювання
Високий (≥10%)	<ul style="list-style-type: none"> ГМЛ Рецидив або ГЛЛ високого ризику Алогенна ТГСК Тяжка апластична анемія
Низький (≤5%)	<ul style="list-style-type: none"> ГЛЛ звичайного ризику Аутологічна ТГСК Неходжкінська лімфома
Спорадичний	<ul style="list-style-type: none"> Солідні пухлини Пухлини головного мозку Лімфома Ходжкіна

Гострий лейкоз

Діти з гострим лейкозом високого ризику зазнають глибокої та тривалої імуносупресії, особливо мієлосупресії, що зумовлює високий ризик розвитку інфекції, спричиненої умовно-патогенною флорою (Castagnola et al., 2006; Sung et al., 2009). Так, тяжка нейтропенія перед початком хіміотерапії асоційована з ІГЗ (Fisher et al., 2018). У ході багатоцентрового ретроспективного дослідження виявлено, що діти з ГМЛ та абсолютною кількістю нейтрофілів ≤500 клітин/мкл перед початком хіміотерапії мають у 3 рази вищий ризик виникнення ІГЗ. Тривала нейтропенія також пов'язана з вищим ризиком розвитку ІГЗ (Johnston et al., 2013).

Алогенна ТГСК

У реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин спостерігають кілька етапів дисфункції імунної системи, які пов'язані з ризиком розвитку ІГЗ: до приживлення субстрату, після приживлення субстрату та хвороба трансплантату проти хазяїна (ХТПХ). На ризик розвитку ІГЗ також впливають фактори, пов'язані з реципієнтом, та застосування лікарських засобів під час проведення ТГСК.

Продовження на стор. 24.

Профілактика інвазивних грибкових захворювань у дітей з онкогематологічною патологією

Продовження. Початок на стор. 23.

- **Етап до приживлення субстрату.** Основним фактором ризику виникнення ІГЗ на цьому етапі є тривала та глибока нейтропенія. Очікувана тривалість нейтропенії після проведення кондиціонування залежить від ряду факторів, включаючи джерело та дозу стовбурових клітин.
- **Етап після приживлення субстрату.** Ризик розвитку ІГЗ пов'язаний із дисфункцією Т-клітинної ланки імунітету, що спостерігається протягом кількох місяців після ТГСК. Такі пацієнти часто отримують імуносупресивну терапію (з метою профілактики ХТПХ) або зазнають виснаження алогенної трансплантації, що у свою чергу можуть пролонгувати Т-клітинну дисфункцію.
- **ХТПХ.** Ризик виникнення ІГЗ пов'язаний з Т-клітинною дисфункцією та потребою проведення імуносупресивної терапії (Barnes, Marr, 2007).

До факторів ризику розвитку ІГЗ також належать застосування високих доз глюкокортикостероїдів (Novi et al., 2000; Dvorak et al., 2005; Kobayashi et al., 2007; Hol et al., 2014) та тривала (понад 10 днів) гормональна терапія (Dvorak et al., 2005).

Аутологічна ТГСК

Аутологічна ТГСК застосовується у дітей, хворих на рак, зокрема з нейробластомою, іншими пухлинами нервової системи та лімфомаю. Вона дає можливість проводити високодозову хіміотерапію, забезпечуючи посилене проникнення лікарських засобів усередину пухлини. У пацієнтів, які перенесли аутологічну ТГСК, спостерігається глибока нейтропенія. На відміну від алогенної ТГСК, при аутологічній ТГСК процес приживлення відбувається швидше (як правило, менше ніж за 14 днів) та відсутній ризик розвитку ХТПХ, тому ризик ІГЗ є нижчим.

Діагностика

Для ефективного лікування та контролю ІГЗ в імунокомпрометованих осіб важливо своєчасно розпізнати симптоми та діагностувати хворобу. Складність діагностики ІГЗ пов'язана з тим, що у пацієнта можуть бути симптоми, характерні для іншого супутнього захворювання. Діагностика ІГЗ базується на результатах гістопатологічного та культурального дослідження. Також використовують візуалізаційні методи дослідження, офтальмологічне обстеження та визначають біомаркери сироватки крові. Посів крові може бути корисним для ідентифікації дріжджових грибів, таких як *Candida spp.* та *Trichosporon spp.*, проте цей метод є малоінформативним для виявлення інвазивних цвілевих грибів, за винятком *Fusarium spp.* (Campigotto et al., 2016).

Профілактика ІГЗ

У навколишньому середовищі (як на відкритому повітрі, так і в приміщенні лікарень) спори грибів, рослин можуть перебувати у вигляді аерозольних часток, що пов'язано з поширенням і розвитком ІГЗ (Pagano et al., 2017). У цьому аспекті створення безпечного середовища за допомогою високоефективної фільтрації твердих часток (HEPA) чи ламінарного повітряного потоку зменшує вплив спор грибів на організм людини (Hahn et al., 2002). Так, при будівництві та реконструкції медичних закладів повітря забруднюється пилом і спорами грибів. З метою профілактики інфекції потрібно спрямувати зусилля на зменшення кількості спор грибів у повітрі та забезпечити належний епідагляд за ІГЗ, пов'язаними із будівельними роботами (Kapamori et al., 2015).

Первинна профілактика ІГЗ

У таблиці 3 представлені узагальнені рекомендації щодо профілактики ІГЗ залежно від групи ризику.

У таблиці 4 представлені протигрибкові засоби, які застосовують для профілактики ІГЗ. Найефективнішими агентами для профілактики грибкової інфекції є азолі, які проявляють активність проти цвілевих грибів у пацієнтів групи високого ризику: ітраконазол, посаконазол (для дітей віком від 13 років) та вориконазол (для дітей віком від 2 років). У разі непереносимості чи наявності протипоказань до їх застосування використовують альтернативні терапевтичні опції, до яких належать ліпосомальний амфотерицин В, мікафунгін і препарати з меншою силою доказів – аерозольний ліпосомальний амфотерицин В і каспофунгін. У разі відсутності ХТПХ профілактику ІГЗ можна проводити після приживлення субстрату до припинення імуносупресії та наявності ознак відновлення імунітету. При наявності ХТПХ, що потребує проведення потужної імуносупресивної терапії, рекомендована профілактика ІА та інших імовірних ІГЗ [31, 34, 35].

Вторинна профілактика ІГЗ

ІГЗ, спричинені цвілевими грибами, характеризуються високим ризиком рецидиву (30-50%). Незважаючи на дефіцит даних серед педіатричних пацієнтів, дітям, які перенесли ІГЗ, рекомендована вторинна профілактика ІГЗ або продовження протигрибкового лікування після епізоду ІГЗ (A.N. Groll et al., 2014). Препарат вибору має бути активним проти збудника попереднього грибкового захворювання. Вторинну профілактику ІГЗ слід проводити доти, доки у дитини присутня нейтропенія чи імуносупресія (рання фаза алогенної ТГСК, хіміотерапія, яка призводить до тяжкої нейтропенії, гостра ХТПХ 2 ступеня, екстенсивна хронічна ХТПХ, терапія, яка супроводжується пригніченням Т-клітинного імунітету, включаючи лікування стероїдами). Сьогодні недостатньо доказів щодо мінімальної тривалості терапії до продовження протипухлинного лікування за режимом кондиціонування алогенної ТГСК (A.N. Groll et al., 2014; A.J. Ullmann et al., 2018).

Моніторинг біомаркерів грибкової інфекції

Визначення рівня сироваткового галактоманану не проводиться у новонароджених та дітей з низьким ризиком розвитку ІА, як скринінгове дослідження у пацієнтів без симптомів, яким проводилася профілактика ІГЗ. У низці досліджень продемонстровано, що цей тест має низьке прогностичне значення. Визначення рівня сироваткового галактоманану може бути корисним за наявності клінічної підозри ІГЗ під час профілактики захворювання.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготувала Ілона Цюпа

Рекомендації щодо профілактики	Препарат	Примітка
Діти після алогенної ТГСК при відсутності ХТПХ		
Профілактика ІГЗ рекомендована під час нейтропенічної фази до приживлення субстрату	• Флуконазол (AI)	Активний лише проти дріжджових грибів
Профілактика ІГЗ рекомендована після приживлення субстрату до припинення імуносупресії та наявності ознак відновлення імунітету	• Ітраконазол (BI) • Вориконазол (BI) • Мікафунгін (CI) • Ліпосомальний амфотерицин В (CII) • Посаконазол (в/о)	Рекомендований ТМП Рекомендований ТМП Рекомендований ТМП Для дітей від 13 років
Діти після алогенної ТГСК при наявності ХТПХ (гострий перебіг 2-4 ступеня або хронічний екстенсивний), які отримують посилену імуносупресивну терапію		
Рекомендована профілактика інвазії дріжджових та цвілевих грибів під час імуносупресивної терапії	• Посаконазол (BI) • Ітраконазол (CII) • Вориконазол (BI) • Ліпосомальний амфотерицин В (в/о) • Мікафунгін (в/о)	Рекомендований ТМП Для дітей від 13 років Рекомендований ТМП Рекомендований ТМП
Лейкоз de novo або рецидив захворювання		
Профілактику ІГЗ слід розглядати в осіб групи високого ризику	• Ітраконазол (BI)	Рекомендований ТМП
Відсутні рекомендації, засновані на доказах, щодо тривалості лікування у пацієнтів із персистуючою нейтропенією	• Посаконазол (BI) • Ліпосомальний амфотерицин В (BII) • Флуконазол (CI)	Рекомендований ТМП Для дітей від 13 років Активний лише проти дріжджових грибів

ТМП – терапевтичний моніторинг препарату; в/о – відсутність оцінювання.

Препарат	Дозування	Спектр дії	Примітки
Флуконазол	6-12 мг/кг маси тіла на добу в/в або перорально 1 р/добу (максимум 400 мг/добу)	Тільки дріжджові гриби	
Ітраконазол	5 мг/кг на добу перорально 2 р/добу (старше 2 років)	Дріжджові та цвілеві гриби	Не схвалено у пацієнтів молодших 18 років Необхідний ТМП
Вориконазол	Дітям від 2 до 12 років або 12-14 років при масі тіла <50 кг – 16 мг/кг на добу в/в або перорально 2 р/добу (1-й день: 18 мг/кг на добу в/в або перорально 2 р/добу) Дітям віком старше 15 років або 12-14 років та з масою тіла >50 кг 8 мг/кг на добу в/в або перорально 2 р/добу (1-й день: 12 мг/кг на добу в/в 2 р/добу; 400 мг/добу перорально 2 р/добу)	Дріжджові та цвілеві гриби (окрім <i>Zygomycetes</i>)	Не схвалено у пацієнтів молодших 2 років Необхідний ТМП Підвищений ризик фототоксичності
Посаконазол	600 мг/добу перорально (суспензія) 3 р/добу у дітей від 13 років (M. Doring et al., 2017)	Дріжджові та цвілеві гриби	Обмежені дані про фармакокінетику засобу у дітей молодших 13 років Необхідний ТМП Дієвий щодо більшості грибів, включаючи <i>Zygomycetes</i> Приймається під час їди
Ліпосомальний амфотерицин В	1 мг/кг в/в через день або 2,5 мг/кг в/в 2 рази на тиждень	Дріжджові та цвілеві гриби	Досі не затверджений для профілактики ІГЗ у дітей [32, 42] Невідома оптимальна доза препарату Застосовується як альтернативний засіб за наявності протипоказань або непереносимості азолів
Каспофунгін	50 мг/м ² площі поверхні тіла на добу в/в 1 р/добу (1-й день: 70 мг/м ² на добу в/в 1 р/добу, максимум 70 мг/добу)	Дріжджові та цвілеві гриби	Серед показань до використання засобу немає пункту «для профілактики грибкової інфекції» [43]
Мікафунгін	1 мг/кг на добу (при масі тіла >50 кг – 50 мг) в/в 1 р/добу	Дріжджові та цвілеві гриби	Дозволений для профілактики ІГЗ (<i>Candida spp.</i>) у дітей з гранулоцитопенією Нижчий рівень лікарської взаємодії порівняно з азолами Значно вищий кліренс у дітей від 4 місяців до 5 років порівняно зі старшими дітьми



Для імуноскомпрометованих пацієнтів
вибір протигрибкового препарату є дуже важливим

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за життя!

МСД допомагає у боротьбі з інвазивними грибковими інфекціями

 **НОКСАФІЛ**®**
посаконазол, МСД

 **Кансидаз**®*
каспофунгін, МСД

КАНСИДАЗ®1. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. **Особливості застосування.** Під час введення каспофунгіну повідомлялося про випадки анафілаксії, висипання, набряк обличчя, ангіоневротичний набряк, свербіж, відчуття тепла або бронхоспазм. Каспофунгін можна вводити пацієнтам, які приймають циклоспорин, якщо потенційна користь переважає над потенційним ризиком. Слід контролювати показники активності ферментів печінки, якщо каспофунгін та циклоспорин застосовують одночасно. Рекомендовано зменшувати добову дозу до 35 мг при призначенні препарату дорослим пацієнтам із помірними порушеннями функції печінки. Призначати з обережністю пацієнтам з тяжкими порушеннями функції печінки та дітям із будь-якими порушеннями функції печінки. Пацієнтам із непереносимістю фруктози або недостатністю сахарази-ізомальтази не слід застосовувати цей препарат. Спостерігалися випадки синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу. Каспофунгін слід призначати з обережністю пацієнтам з алергічними реакціями з боку шкіри в анамнезі. **Вагітність.** Не слід призначати протягом періоду вагітності, якщо немає безумовної необхідності. **Годування груддю.** Жінкам, які застосовують каспофунгін, не можна годувати груддю. **Побічні реакції: Дорослі.** Часто: зниження рівня гемоглобіну, зменшення гематокриту, зменшення кількості лейкоцитів, гіпокаліємія, головний біль, флебіт, задишка, нудота, діарея, блювання, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, лужної фосфатази крові, зв'язаного білірубину, білірубину крові, висипання, свербіж, еритема, гіпергідроз, артралгія, підвищення температури тіла, озноб, свербіж у місці інфузії, зниження рівня калію у крові, зниження рівня альбуміну в крові. **Діти.** Дуже часто: гарячка. Часто: збільшення кількості еозинофілів, тахікардія, припливи крові до обличчя, артеріальна гіпотензія, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, свербіж, озноб, біль у місці введення катетера, зниження рівня калію, гіпомагніємія, підвищення рівня глюкози, головний біль, висипання, зниження рівня фосфору, підвищення рівня фосфору.

НОКСАФІЛ®2. Протипоказання. Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату; одночасне застосування з: субстратами CYP3A4 терфенадином, астемізіолом, цизапридом, пімозидом, галофантрином або хінідином, оскільки підвищені плазмові концентрації цих лікарських засобів можуть спричинити подовження інтервалу QT і дуже рідко – розвиток шлуночкової тахікардії torsades de pointes; алкалоїдами ріжків (у зв'язку з ризиком підвищення концентрації алкалоїдів ріжків у плазмі крові та розвитку ерготизму); інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази симвастатином, ловастатином та аторвастатином. **Особливості застосування.** Слід бути обережними при застосуванні посаконазолу пацієнтам із гіперчутливістю до інших азолів та пацієнтам з печінковою недостатністю. Пацієнти, у яких виявляють відхилення функціональних печінкових проб під час лікування препаратом Ноксафіл®, потребують регулярного моніторингу. Пацієнти із синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати цей лікарський засіб. **Вагітність.** Не слід застосовувати під час вагітності, якщо користь для вагітної не перевищує ризику для плода. **Годування груддю.** З початком лікування посаконазолом годування груддю слід припинити. Слід бути обережними при керуванні транспортними засобами, оскільки іноді застосування препарату може спричинити запаморочення та сонливість. **Побічні реакції:** Часто: нейтропенія, дисбаланс електролітів, анорексія, зниження апетиту, гіпокаліємія, гіпомагніємія, парестезії, запаморочення, сонливість, головний біль, дисгевзія, артеріальна гіпертензія, блювання, нудота, біль у животі, діарея, диспепсія, підвищення температури тіла (лихоманка), слабкість, втома, сухість у роті, метеоризм, запор, аноректальний дискомфорт, підвищення рівнів АЛТ, АСТ, білірубину, лужної фосфатази, ГГТ, висипання, свербіж.

*зареєстрована торгова марка Merck Sharp & Dohme Corp. ** зареєстрована торгова марка МСД Інтернешенал Холдінгс ГмбХ . 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КАНСИДАЗ® (РП UA/2841/01/01, РП UA/2841/01/02). 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу НОКСАФІЛ® (РП UA/9269/01/01).

ТОВ «МСД Україна» | Бізнес-центр «Горизонт Парк», вул. Амосова, 12, 3 пов., корп. 1, м. Київ, Україна, 03038, тел./факс: +38 044 393 74 80, www.msd.ua
Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, згаданого в даному матеріалі, будь ласка, ознайомтеся з повним текстом діючої Інструкції для медичного застосування. Компанія МСД не рекомендує застосування лікарських засобів інакше, ніж це затверджено в діючій Інструкції для медичного застосування. Матеріал призначений виключно для фахівців охорони здоров'я. Для розміщення в спеціалізованих медичних виданнях. Для повідомлення про небажані явища при застосуванні лікарських засобів компанії МСД зателефонуйте нам +38 044 393 74 80 або напишіть pharmacovigilance.ukraine@msd.com. Якщо у Вас виникли питання з медичної інформації про продукти компанії МСД, напишіть нам: medinfo@merck.com. Матеріал затверджено до розповсюдження: червень 2020. Матеріал придатний до: червень 2022. UA-ECH-00007. © [2020] ТОВ «МСД Україна». Всі права захищено.